

Интерстициальные заболевания легких

Лысенко Н.В., Яблучанская Т.П.

Харьковский национальный университет
им. В.Н. Каразина

Под интерстициальными (фибротическими) заболеваниями понимают многочисленную группу разнородных по природе, но близких по механизмам развития хронических неинфекционных воспалительных заболеваний и поражений паренхимы легких при других болезнях с распространенными нарушениями структуры (пневмофиброз) альвеолярного дерева узелкового, сетчатого или смешанного характера.

Наряду с терминами интерстициальные или фибротические заболевания легких (ИЗЛ, ФЗЛ) используются также термины интерстициальная пневмония, пневмонит, фиброзирующий альвеолит, интерстициальный фиброз легких, иммунопатологические диффузные заболевания легких, др.

Перечень ИЗЛ насчитывает около 200 нозологий. При существующих этиологических различиях они имеют во многом общие патогенетические механизмы и однотипные клинические проявления.

На идиопатические или неизвестной этиологии ИЗЛ приходится до 2/3 от их общего числа. В остальных случаях это поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани, результат перенесенной вирусной инфекции, грибковых повреждений, инфицирования микобактериями, воздействия некоторых видов органической и неорганической пыли, раздражающих газов, паров, окислов и солей металлов, хлор- и фосфорорганических инсектофунгицидов, пластмасс, нитрогазов, некоторых лекарственных препаратов (из групп противоопухолевых, антибактериальных, противогрибковых, гипотензивных, антиаритмических, гипогликемических, др.), а также взаимодействие перечисленных факторов, аномалии развития органа дыхания.

Наблюдаемое увеличение числа больных с ИЗЛ обусловлено как реальным ростом их частоты, так и улучшением диагностики.

Патогенетические механизмы

В основе ИЗЛ лежит хроническое аутоиммунное воспаление легочной паренхимы, захватывающее основу респираторного аппарата – аэрогематический барьер с дезорганизацией межальвеолярных перегородок в силу патологической пролиферации соединительнотканых клеток, разрастания соединительнотканых волокон, увеличения объема и уплотнения межклеточного вещества с редукцией числа капилляров и увеличением расстояний между поверхностями альвеоло-

цитов и капиллярного эндотелия. Иммунные комплексы при взаимодействии с Fc-рецепторами альвеолярных макрофагов потенцируют развитие воспалительного процесса с активной фибробластной реакцией. Активными участниками воспалительного процесса являются нейтрофилы, моноциты и эозинофилы. Фибронектин и ростовой фактор, секретируемые активированными альвеолярными макрофагами, стимулируют пролиферацию фибробластов. С пролиферацией фибробластов связано дальнейшее развитие волокнистых структур в паренхиме легкого и формирование пневмофиброза, прежде всего, за счет образования коллагена I типа. Количество альвеолоцитов I типа уменьшается с заменой на альвеолоциты II типа. При разрушении базальной мембраны альвеол развивается внутриальвеолярный фиброз. При отдельных формах ИЗЛ (внутриальвеолярный фиброз) соединительнотканые разрастания даже разрушают эпителиальную базальную мембрану и распространяются внутрь просвета альвеол.

Когда в патологический процесс вовлекаются легочные артерии и вены, к воспалительным изменениям респираторного аппарата присоединяется васкулит и картина ИЗЛ усложняется.

Возрастание вязких и падение упругих свойств респираторного аппарата, многократное неравномерное утолщение аэрогематического барьера со значительным увеличением расстояния между альвеолярным воздухом и кровью приводят к нарушению газообменных функций легких с прогрессирующей легочной недостаточностью.

Развивающаяся гипертензия в малом круге кровообращения к легочной недостаточности присоединяет сердечную по правожелудочковому типу (хроническое легочное сердце).

При отдельных формах ИЗЛ в патологический процесс вовлекается висцеральная плевро с дальнейшим появлением плеврального выпота.

Клинические признаки и течение

В силу общих механизмов клинические проявления ИЗЛ в своем большинстве подобны.

Основные жалобы пациентов – одышка при физической нагрузке, общая слабость, повышенная утомляемость. Одышка прогрессирует и с некоторого момента становится доминирующей в клинике заболевания. Важно определить возможную роль в развитии одышки производственных факторов и лекарственных препаратов (см. табл.). Могут беспокоить непродуктивный кашель, дискомфорт и боли в грудной клетке, возможно кровохарканье (васкулиты). Лихорадка бывает в фазу обострения активности воспалительного процесса. Анорексия и снижение массы тела не характерны.

Объективно оцениваются общее состояние и внешний вид больного (характер цианоза); наличие дерматита, узловых эритемы, иридоциклита; увеличение шейных лимфо-

узлов; деформации грудной клетки; остеопортопатии; отеки и тромбоз вен нижних конечностей, представляющий потенциальную угрозу тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии; иногда синдром Рейно.

При перкуссии выявляется двустороннее притупление легочного звука, при аускультации – ослабление везикулярного дыхания, сухие "трескучие" хрипы ("треск целлофана"), прежде всего в базальных отделах легких. Локальные свистящие хрипы и шум трения плевры встречаются редко.

Легочная гипертензия проявляется акцентом второго тона над легочной артерией, положительным венным пульсом, др.

При развитии хронического легочного сердца выявляются одутловатость лица, набухание шейных вен. При перкуссии определяется расширение границ относительной сердечной тупости вправо. Могут появляться отеки нижних конечностей и жидкость в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит).

На поздних стадиях может наблюдаться утолщение ногтевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек».

Гипертрофическая легочная остеоартропатия встречается редко.

При рентгенографии в ранние стадии ИЗЛ, преимущественно в нижних и средних отделах легких, определяются распространенные ацинарные тенеобразования, а на более поздних стадиях – ретикулярная, нодулярная или ретикуло-нодулярная диссеминация с формированием в последующем кистозных полостей ("сотное легкое").

Эти изменения ткани легких подтверждаются скинтиграфией.

При исследовании функции внешнего дыхания определяются изменения по рестриктивному типу со снижением легочных объемов при неизменном или слегка повышенном отношении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (индекс Тиффно). В более поздние стадии при развитии фиброза и присоединении вторичной инфекции может выявляться бронхоспастический компонент.

Исследование эластических свойств легочной ткани (бодиплетизмография) выявляет феномен «жесткого» легкого, когда максимально возможное увеличение легочных объемов может быть достигнуто исключительно за счет повышения чрезлегочного давления.

Снижение диффузионной способности легких подтверждается исследованием газового состава артериальной крови. Гипоксемия усиливается при физической нагрузке, на ее высоте может также развиваться метаболический ацидоз и гиперкапния.

Изучение бронхоальвеолярных смывов с идентификацией основных клеточных элементов позволяет уточнить характер воспаления. Обычно это альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофильные и ацидофильные гранулоциты.

При развитии легочного сердца на ЭКГ определяются признаки гемодинамической перегрузки и, позднее, к гипертрофии правых отделов сердца могут присоединяться аритмии. Такие же изменения показывают результаты ультразвукового исследования сердца.

При катетеризации правых отделов сердца, редко проводимой в подобных клинических ситуациях, отмечают легочную гипертензию, нормальное давление «заклинивания» в легочной артерии, а на поздних стадиях патологического процесса – повышение конечно-диастолического давления в полости правого желудочка. Несмотря на ограниченные компенсаторные возможности правого желудочка, правожелудочковая декомпенсация развивается относительно редко.

Лабораторные исследования малоинформативны. При интоксикации может развиваться умеренная анемия. Эритроцитоз наблюдается только на поздних стадиях. Эозинофилия более характерна для синдрома Чарга-Стросса и экзогенных аллергических альвеолитов. В период обострения может повышаться СОЭ, определяться гипергаммаглобулинемия, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, др.

Течение ИЗЛ отличается полиморфизмом. Патологический процесс может стабилизироваться, носить волнообразный характер и неуклонно прогрессировать с быстро наступающим фатальным исходом. Так, при остром течении идиопатического фиброзирующего альвеолита средняя продолжительность жизни составляет 0,5-2 года, а при хроническом – порядка 6 лет.

Основные осложнения обусловлены недостаточной оксигенацией жизненно важных органов и развитием хронического легочного сердца. В числе наиболее серьезных осложнений – нарушения мозгового кровообращения, сердечные аритмии и острый инфаркт миокарда. Течение ИЗЛ утяжеляется при присоединении респираторной инфекции.

Диагностика

Основные методы диагностики условно разделяются на 3 группы:

1) обязательные (клиническое и рентгеновское исследование; микроскопия и посев мокроты на микобактерии туберкулеза и смешанную флору; клинический анализ крови и мочи; туберкулиновая проба;

2) дополнительные (томографические методы; бронхоскопия со смывом бронхиального лаважа; открытая биопсия паренхимы легких, исследование функции внешнего дыхания и газообмена легких, иммунологические, цитологические и гистологические методы;

3) вспомогательные (исследование функционального состояния заинтересованных органов и систем и обменных процессов организма).

Диагностика основывается в первую очередь на данных интервьюирования, физического обследования, рентгенологического

исследования органов грудной клетки, оценки функции внешнего дыхания и показателей газового состава крови.

Этих данных достаточно для идентификации диффузного поражения паренхимы легких и определения возможной его роли в развитии известных этиологических факторов (перечислены выше).

Бронхоскопия позволяет исключить опухоль или инфекционное заболевание, а оценка цитогаммы жидкости бронхоальвеолярного лаважа дает возможность детализировать воспалительный процесс в паренхиме легких.

Биопсия легких представляет интерес при неизвестной природе ИЗЛ. При этом предпочтение отдается открытой биопсии. Биопсия у больного проводится, как правило, только один раз. Исключением является саркоидоз, когда проводится трансторакальная биопсия.

Лабораторные исследования имеют значение для уточнения тяжести заболевания и участия в нем иммунопатологических и иных факторов.

Диагностические критерии идиопатического фиброзирующего альвеолита (Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement, 2000)

Большие диагностические критерии:

- исключение ИЗЛ, вызванных приемом лекарственных средств, экспозицией вредных факторов внешней среды, системными заболеваниями соединительной ткани;
- рестриктивные изменения функции внешнего дыхания и нарушение газообмена;
- двухсторонние ретикулярные изменения базальных отделов легких;
- по результатам трансбронхиальной биопсии или бронхоальвеолярного лаважа нет признаков, свидетельствующих об альтернативном заболевании.

Малые диагностические критерии:

- возраст >50 лет;
- постепенное появление диспноэ при физической нагрузке;
- длительность заболевания >3 месяцев;
- инспираторная крепитация в базальных отделах легких.

В дифференциальной диагностике требуется исключение опухолевых заболеваний, туберкулеза, пневмоний, саркоидоза легких (болезнь Бенье-Бека-Шауманна), экзогенных аллергических альвеолитов, др.

Лечение

Если ИЗЛ связано с внешними факторами, требуется исключение дальнейшего контакта с ними.

Вне зависимости от природы ИЗЛ, препаратами первой линии терапии являются пероральные кортикостероиды, начиная с высоких доз (в пересчете на преднизолон с 1-1,5 мг/кг/сут) на период до 4-6 недель с после-

дующим медленным снижением до поддерживающих доз (в пересчете на преднизолон до 0,50-0,25 мг/кг/сут). Полная отмена кортикостероидов возможна только при объективном регрессе картины ИЗЛ.

При недостаточной эффективности кортикостероидов их дополняют цитостатиками (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид). В стадию интерстициального фиброза дополнительно назначают D-пеницилламин.

При бронхиальной обструкции используются бронходилататоры.

При падении парциального давления кислорода крови ниже 55 мм рт. ст. проводится заместительная кислородотерапия, которая обычно не сопровождается развитием гиперкапнии.

Для удаления циркулирующих иммунных комплексов возможно использование гемосорбции.

При легочном альвеолярном протеинозе кортикостероиды не эффективны. Протеолитические ферменты используются в виде аэрозолей или при бронхоальвеолярном лаваже.

При железодефицитной анемии проводится заместительная терапия.

Трансплантация легких на сегодня – единственный эффективный метод лечения ИЗЛ.

Важно заметить, что ИЗЛ пылевой природы (пневмокониозы) специфического лечения не требуют.

Классификация интерстициальных заболеваний легких (Reynolds, 1998)	
Этиология	
Установленная	Неустановленная
Альвеолит, воспаление интерстиция, фиброз	Альвеолит, воспаление интерстиция, фиброз
асбестоз	идиопатический фиброзирующий альвеолит
лекарственные средства (антибиотики, химиотерапевтические препараты и др.)	диффузные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, системная склеродермия, синдром Шегрена, полимиозит, дерматомиозит)
радиация	легочные геморрагические заболевания (синдром Гудпасчера, идиопатический гемосидероз легких)
аспирационная пневмония	легочный альвеолярный протеиноз
остаточные явления респираторного дистресс-синдрома взрослых	эозинофильная пневмония
Альвеолит, воспаление интерстиция, фиброз + гранулемы	лимфангиолейомиоматоз
экзогенный аллергический альвеолит (обусловленный контактом с органической пылью)	амилоидоз
пневмокониоз (силикоз)	наследственные заболевания (туберозный склероз, нейрофиброматоз, болезнь Нимана-Пика, болезнь Гоше)
бериллиоз	заболевания желудочно-кишечного тракта и печени (болезнь Крона, первичный билиарный цирроз печени, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит)
	болезнь трансплантата против хозяина
	Альвеолит, воспаление интерстиция, фиброз + гранулемы
	саркоидоз
	эозинофильная гранулема
	гранулематозные васкулиты (гранулематоз Вегенера, лимфоматозный гранулематоз)